

Erratum

Brevet n° 70 35138

Demande de brevet n°

N° de publication : 2 105 119

Classification internationale : A 61 k 27/00 // C 07 d 29/00

ERRATUM

DATE DE DEPOT ERRONEE :

au lieu de : "20 septembre 1970"

il faut lire : "29 septembre 1970"

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :

(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.105.119

21 N° d'enregistrement national :

(A utiliser pour les paiements d'annuités
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'INPI)

70.35138

13
DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

22 Date de dépôt..... 20 septembre 1970, à 15 h 20 mn.

41 Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 17 du 28-4-1972.

51 Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00//C 07 d 29/00.

71 Déposant : SYNTHELABO, résidant en France.

Titulaire : *Idem* 71

74 Mandataire : Jean Casanova, Ingénieur-Conseil.

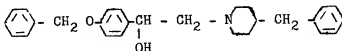
54 Dérivé du (benzyl-4 pipéridino)-éthanol.

72 Invention de : Claude, Louis, Clément Carron, Alexandra Francine Julien et Bernard,
Philippe Bucher.

33 32 31 Priorité conventionnelle :

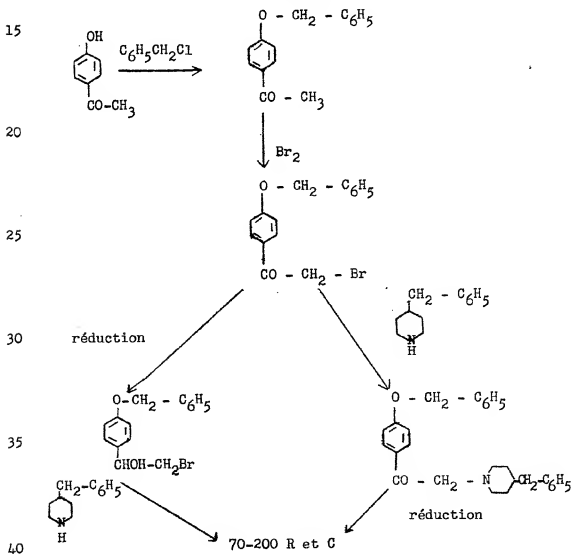
La présente invention concerne un nouveau dérivé du (benzyl-4 pipéridino)-éthanol, en l'espèce le (p-benzyloxy-phényl)-1(benzyl-4 pipéridino)-2 éthanol, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, sa préparation et son application en thérapeutique.

5 Le composé de l'invention répond à la formule suivante :



Dans la suite du présent mémoire, le composé sera nommé par 10 son numéro de code 70-200 R & C.

On peut, selon l'invention, préparer le nouveau produit par application de méthodes de synthèse connues et, en particulier, selon le schéma réactionnel ci-dessous.



La condensation de la p-hydroxy acétophénone de départ avec le chlorure de benzyle est effectuée, de façon classique, à l'ébullition au sein d'un solvant, de préférence alcoolique (éthanol) et alcalinisé (par du carbonate de sodium par exemple), en présence d'iodure de sodium qui favorise la réaction.

La p-benzyloxyacétophénone, fondant à 93°, est obtenue avec un excellent rendement (90-95%).

On effectue la bromuration de ce produit dans un solvant non polaire, tel que le chloroforme, et à la température ordinaire, en évitant d'utiliser un excès de brome.

La cétone bromée est réduite en bromhydrine catalytiquement ou chimiquement, par exemple à l'aide de borohydrure de sodium et on effectue alors la condensation finale en faisant réagir la bromhydrine obtenue avec la benzyl-4 pipéridine.

On peut également condenser la cétone bromée avec la benzyl-4 pipéridine et réduire ensuite la cétone en alcool secondaire dans des conditions similaires à celles qui sont données ci-dessus.

Le nouveau produit et ses sels sont utilisables en médecine humaine et vétérinaire en particulier comme analgésiques.

Les exemples non limitatifs qui vont suivre feront aisément comprendre comment l'invention peut être réalisée.

EXEMPLE 1.-

Chlorhydrate du (p-benzyloxy-phényl)-1 (benzyl-4 pipéridino)-2 éthanol

25 a) p-benzyloxy α -bromo-acétophénone

Dans un ballon de 500 ml, on place 45,2 g (0,2 mole) de p-benzyloxy acétophénone et 200 ml de chloroforme. On ajoute à cette solution, en 20 minutes et tout en agitant vivement, 23 g (0,143 mole) de brome dans 40 ml du même solvant. Cette réaction s'effectue à la température ordinaire. Elle démarre après l'introduction de 10% environ du brome et s'arrête quand les 2/3 de la quantité de l'halogène théoriquement nécessaire ont été introduits. Si l'on tente de poursuivre la réaction, on obtient alors le composé dibromé et également un sous-produit di-benzylé.

On lave la solution chloroformique avec de l'eau, puis avec de l'eau bicarbonatée et, finalement avec de l'eau, et on la sèche sur du sulfate de magnésium.

On distille le solvant sous pression réduite et on cristallise le résidu dans de l'éthanol. Après concentration des eaux mères 40 éthanoliques, on effectue sur celles-ci une nouvelle bromuration

et on isole le dérivé voulu comme précédemment.

On obtient en tout 14 g, soit un rendement de 50%, de p-benzyloxy α -bromo-acétophénone, ayant un point de fusion de 88°.

Analyse Brome calculé : 26,2%

5 Brome trouvé : 26,1%

b) Chlorhydrate de la p-benzyloxy (benzyl - 4 pipéridino) - 1 acétophénone

Dans une fiole d'Erlenmeyer de 500 ml, équipées d'un agitateur et d'un réfrigérant à reflux, on met 12,2 g (0,04 mole) de p-benzyloxy α -bromo-acétophénone, 200 ml de benzène et 7,7 g (0,044 mole) de benzyl - 4 pipéridine. On chauffe pendant 5 heures sous reflux.

On concentre fortement la solution benzénique sous pression réduite et le produit solide obtenu est mis en suspension dans de 15 la soude diluée à 20% puis extrait à l'éther. L'extrait est lavé avec de l'eau et séché sur du sulfate de magnésium en présence de charbon actif.

Après filtration, on évapore à siccité la solution étherée et on triture le résidu avec de l'éther de pétrole pour éliminer 20 l'excès de benzyl - 4 pipéridine. On essore et on lave à l'éther de pétrole le gâteau de filtration. On le dissout dans de l'acétone et on acidifie la solution par de l'acide chlorhydrique en solution concentrée dans de l'éthanol. Par refroidissement, on obtient une précipitation abondante du sel voulu. Les cristaux sont 25 essorés, lavés avec de l'eau et séchés à l'étuve à 60°.

On obtient 12,4 g de produit blanc ayant un point de fusion de 114 - 116°.

Analyse Chlore calculé : 8,15%

Chlore trouvé : 8,11%

30 c) Chlorhydrate du (p-benzyloxy-phényl) - 1 (benzyl - 4 pipéridino) - 2 éthanol

Dans un ballon de 250 ml à 2 tubulures, muni d'un agitateur, on introduit 100 ml de méthanol et 3,050 g (0,01 mole) de cétone à réduire. A cette suspension, on ajoute en 1 heure, par petites 35 fractions, 0,47 g (0,015 mole) de borohydrure de sodium. Après introduction du tiers environ de l'agent réducteur, la solution devient limpide. La température ne dépasse pas + 25°. On agite pendant 1 heure 30 minutes ; le produit précipite au cours de cette période. On concentre le milieu réactionnel sous pression 40 réduite et à basse température. On ajoute 50 ml d'eau au solide

obtenu et on acidifie par de l'acide chlorhydrique dilué. On alcalinise ensuite avec de la soude concentrée et on extrait la solution avec du chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec de l'eau, séchée sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite après filtration.

Le composé solide est dissous dans de l'acétone et on ajoute de l'acide chlorhydrique en solution concentrée dans de l'éthanol jusqu'à obtention d'un pH de 3. Après avoir laissé séjourner au réfrigérateur, on obtient un précipité cristallisé abondant que l'on essore, lave avec de l'acétone glacée et de l'eau et sèche à 60°.

On obtient 2,1 g du produit 70-200 R & C, sous la forme de son chlorhydrate, ayant un point de fusion de 204°.

Analyse	Cl %	C %	H %	N %
calculé :	8,1	74,1	7,32	3,2
trouvé :	8,12	74,05	7,55	3,14

Spectre infra-rouge : absence de groupement C = O, présence du groupement OH. Le sel est très peu soluble dans l'eau.

EXEMPLE 2.-

20 (p-benzyloxy phényle) - 1 (benzyle - 4 pipéridino) - 2 éthanol
a) p-benzyloxy α - bromo-acétophénone
On l'obtient comme dans l'exemple 1.

b) (p-benzyloxy-phényle) - 1 bromo - 2 éthanol

On place 91,5 g (0,3 mole) de cétone bromée et 900 ml de méthanol dans un ballon de 2 litres muni d'un agitateur mécanique. On introduit par petites fractions, en deux heures, 11,340 g (0,3 mole) de borohydrure de sodium en maintenant la température entre + 5 et + 10°. On laisse réagir 1 heure 30 minutes en agitant énergiquement.

30 On verse le milieu réactionnel sur 500 g de glace et on acidifie jusqu'à pH 4 avec de l'acide chlorhydrique concentré, puis on extrait le solide avec de l'éther et la solution obtenue est lavée avec de l'eau jusqu'à neutralité et séchée sur du sulfate de magnésium.

35 Après filtration elle est alors évaporée à siccité sous pression réduite et le solide résiduel est repris par 175 ml d'éthanol au reflux. Au refroidissement, il se forme un précipité abondant que l'on essore, lave avec de l'éther de pétrole et sèche à 60°.

On obtient 75,6 g, soit un rendement de 82%, de la bromhydride 40 ne intermédiaire ayant un point de fusion de 93°.

Activité analgésique.

Dans tous les cas, la substance de référence choisie a été l'amidopyrine

1°) Syndrome provoqué par la phényl - paraquinone.

5 L'injection intrapéritonéale de phényl - 2 benzoquinone - 1,4 provoque chez la souris un syndrome particulier dont les analgésiques sont antagonistes. On a utilisé la technique de Siegmund et Coll (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95, 729) avec la modification de Brittain et Coll (Nature, Lond. 1963, 20, 895).

10 On a noté, sur des groupes de 10 animaux, la diminution du nombre des contractions, par rapport à des témoins non traités, après administration orale du produit étudié. Les résultats sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1

15

	Produit	Dose orale (mg/kg)	Diminution (%) du nombre des contractions
	70-200 R & C	10	46
	70-200 R & C	25	93
20	Amidopyrine	50	57

2°) Méthode de la plaque chauffante.

Selon le protocole expérimental de Boissier (Anest. Analg. 25 1956, 13, 569) on a placé des souris sur une plaque métallique chauffée à + 56° par des vapeurs d'acétone et on a noté le pourcentage d'augmentation du temps de réaction à la stimulation thermique douloureuse. Le produit a été administré par voie orale, à diverses doses, à des groupes de 10 souris par dose. On calcule 30 la moyenne des augmentations des temps pour une dose.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 2.

3°) Stimulation thermique de la queue de la souris.

On a employé la méthode de d'Amour et Smith (Pharmacol. Exp. Therap. 1941, 72, 74) avec la modification de Carron et Coll 35 (Thérapie 1952, 7, 27). Ici aussi on a évalué, sur des groupes de 10 animaux, les moyennes de l'augmentation en % du temps de réaction au stimulus thermique.

Le tableau 2 présente les résultats.

Tableau 2

Produit	Dose orale mg/kg	Augmentation (en %) du temps de réaction	
		Plaque chauffante	Stimulation thermique de la queue
70-200 R&C	30	66	-
70-200 R&C	50	80	96
Amidopyrine	150	91	51

10 4°) Stimulation de la dent du lapin.

On a opéré selon la technique de Laffargue (Thèse de Doctorat de l'Université de Paris, Mention Pharmacie, soutenue le 10 juin 1963 "Contribution à l'emploi de la stimulation électrique de la pulpe dentaire du lapin pour l'étude des analgésiques

15 antipyrétiques").

Les produits ont été administrés par voie rectale et l'on a noté, à des moments divers, après l'administration le pourcentage d'élévation du voltage-seuil provoquant une réaction douloureuse.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau 3.

20

Tableau 3

Produit	Dose rectale mg/kg	Élévation (%) du voltage-seuil au bout de							
		15 mn	30 mn	45 mn	60 mn	75 mn	90 mn	105 mn	
70-200 R&C	50	23,5	47	38	32	27	14,7	3	
25 Amidopyrine	100	0	11	16	0	-	-	-	
Amidopyrine	200	5	17	28	44	39	12	0	

En conclusion, on voit donc que le produit 70-200 R & C possède une activité analgésique très nettement supérieure (3 à 5 30 fois) à celle de l'amidopyrine.

Autres activités.

1°) Action anti-inflammatoire :

Le composé 70-200 R & C n'a pas révélé d'action anti-inflammatoire, à la dose de 50 mg/kg par voie orale, vis-à-vis de 35 l'oedème provoqué par le kaolin dans la patte postérieure du rat.

2°) Effets sur la pression sanguine :

Injecté par voie intraveineuse, après solubilisation par l'acide ascorbique, le composé 70-200 R & C a révélé à doses élevées (100 µg/kg chez le rat, 250 µg/kg chez le chien) un effet 40 hypotenseur β-adrénérique, toutefois très inférieur à celui de

l'isoprénaline, qui exerce, par exemple, une action plus profonde dès la dose de 0,5 μ g/kg chez le chien. Il possède également chez le lapin non anesthésié un effet tachycardisant 100 fois inférieur à celui de l'isoprénaline.

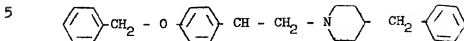
- 5 Par voie orale, ces actions cardio-vasculaires disparaissent totalement, comme on a pu l'observer sur des rats Wistar non anesthésiés. C'est ainsi que 250 mg/kg n'ont donné aucun effet tensionnel alors que 200 mg/kg d'isoprénaline ont provoqué une diminution de 30% de la pression artérielle.
- 10 Le résultat de ces essais pharmacologiques montre donc que le composé selon l'invention est utilisable en médecine humaine et vétérinaire, comme analgésique, pour combattre les douleurs d'origines diverses, telles que les céphalées, les névralgies, les douleurs rhumatismales, les syndromes menstruels, les douleurs dentaires, etc.

Il peut être administré par voie orale ou rectale, sous forme de la base ou de l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en association avec les excipients usuels pour l'obtention de comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, etc.

- 20 Par voie orale, la dose maximale quotidienne est de 0,50 g pour un adulte, le poids de principe actif par unité de prise allant de 0,05 g à 0,20 g ; par voie rectale, la dose maximale quotidienne est de 0,60 g, un suppositoire contenant 0,10 à 0,30 g de produit.

REVENDICATIONS

1.- Le (p-benzyloxy-phényl)-1(benzyl-4 pipéridine)-2 éthanol répondant à la formule



2.- Sels pharmaceutiquement acceptables du produit selon la revendication 1.

10 3.- Chlorhydrate du (p-benzyloxy-phényl)-1 (benzyl-4 pipéridino)-2 éthanol.

4.- Procédé de préparation du produit selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on bromo la p-benzyloxy-acétophénone, on réduit la cétone bromée formée en (p-benzyloxy-phényl)-1 bromo-2-éthanol et on condense finalement ce dernier dérivé avec la benzyl-4 pipéridine.

5.- Procédé de préparation du produit selon la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on bromo la p-benzyloxy-acétophénone, on condense la cétone bromée formée avec la benzyl-4 pipéridine et on réduit la cétone aminée obtenue.

6.- Procédé selon la revendication 4 ou la revendication 5, caractérisé par le fait que la bromuration est effectuée dans un solvant non polaire, tel que le chloroforme, et à la température ordinaire.

25 7.- Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que l'on réduit la cétone bromée en bromhydrine avec du borohydrure de sodium, au sein du méthanol, à basse température.

8.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé par le fait que la réduction est effectuée à une température allant de +5 à +10°C.

9.- Procédé selon la revendication 4, caractérisé par le fait que l'on condense la bromhydrine et la benzyl-4 pipéridine dans un hydrocarbure, tel que le benzène à la température de reflux.

35 10.- Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé par le fait que l'on effectue la condensation de la p-benzyloxy- α -bromo-acétophénone et de la benzyl-4 pipéridine dans du benzène à la température d'ébullition.

11.- Procédé de préparation selon la revendication 5, caractérisé par le fait que l'on réduit la p-benzyloxy (benzyl-4 pipéridino)-1 acétophénone avec du borohydrure de sodium, au sein du méthanol, à une température inférieure à + 25°.

5 12.- Médicament renfermant comme principe actif un produit selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.